

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**Туберкулез и ВИЧ-инфекции (тактика
диагностики, ведения и лечения коинфекции)**

Душанбе – 2014

Содержание

СОКРАЩЕНИЯ.....	1
БЛАГОДАРНОСТИ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ИСХОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	4
1. ДИАГНОСТИКА ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ.....	5
1.1 ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЖВ.....	6
1.2 ДИАГНОСТИКА РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛЖВ.....	7
1.3 ДИАГНОСТИКА ЛТБИ У ЛЖВ.....	8
1.4 ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТБ ИЛИ У ЛИЦ С ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДИАГНОЗОМ ТБ.....	12
2. ЛЕЧЕНИЕ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ.....	13
2.1 ЛЕЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ЛЕКАРСТВАМ ФОРМ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	14
2.1.1 ЛЕЧЕНИЕ ТБ.....	14
2.1.2 ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.....	15
2.2 ЛЕЧЕНИЕ УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТБ И ВИЧ.....	17
2.3 ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ И АРТ.....	18
2.4 ТАКТИКА ПРИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	19
2.5 ЛЕЧЕНИЕ ТБ И ВИЧ ПРИ НАЛИЧИИ ОСОБЫХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВ.....	20
2.5.1 Почечная недостаточность.....	20
2.5.2 Поражения печени.....	21
2.5.3 Беременные женщины.....	22
2.5.4 Потребители инъекционных наркотиков.....	23
2.5.5 Дети.....	24
2.6 ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТБ.....	24
2.6.1 Приемлемость.....	24
2.6.2 Выбор схемы лечения и доз.....	25
2.6.3 Продолжительность лечения.....	25
2.6.4 Побочные эффекты и их лечение.....	26
2.6.5 Проведение терапии и приверженность лечению.....	26
2.7 ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОТРИМОКСАЗОЛОМ.....	27
2.8 ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	28
3. МОНИТОРИНГ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ И АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.....	29
3.1 Мониторинг противотуберкулезного лечения.....	29
3.2 Мониторинг антиретровирусной терапии.....	30
4. МИНИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ДАННЫХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ СБОРА В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ.....	31
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	33
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	35

Сокращения

/p	ритонавир, назначаемый для усиления фармацевтического действия
ЗТС	ламивудин
ABC	абакавир
ATV	атазанавир
CD4	T-лимфоциты, экспрессирующие антиген CD4
ddI	диданозин
DOT	лечение под непосредственным наблюдением (стратегия, тактика)
DRV	дарунавир
E	этамбутол
EFV	эфавиренз
FPV	фосампренавир
FTC	эмтрицитабин
H	изониазид
LPV	лопиновир
NVP	невирапин
PAS	парааминосалициловая кислота
R	рифампицин
RAL	ралтегравир
Rfb	рифабутин
RTV	ритонавир
S	стрептомицин
SQV	саквинавир
TDF	тенефовир
Z	пиразинамид
ZDV	зидовудин (известен также как азидотимидин)
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АСТ	аспартат аминотрансфераза
БЦЖ	бактерии Кальметта-Герена (Calmette-Guérin)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИП	ингибитор протеазы
ИП/р	ингибитор протеазы с небольшой дозой ритонавира для увеличения концентрации ИП в плазме (как усилитель)
ИФА	иммуноферментный анализ
КТП	кожная туберкулиновая проба
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
ЛТБИ	латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НИОТ	нуклеозидный/нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
РНК	рибонуклеиновая кислота
СГПТ	сывороточная глутаминовая пируват трансаминаза
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТОГИ	тест освобождения гамма-интерферона
ЮНЭЙДС	Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS)

Благодарности

Данная публикация является обновленной версией национального клинического протокола «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения взрослых и подростков с сочетанной инфекцией», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Таджикистан в 2010.

Обновленная версия протокола основана на новых данных в области лечения гепатита В и ВИЧ-инфекции и глобальных рекомендациях ВОЗ для общественного здравоохранения «Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков» 2010 г.

Выражаем благодарность всем членам рабочей группы, которые внесли свой вклад в пересмотре и обновлении данного протокола, в частности:

Давлатов С.Х. - начальник Управления СЭС, Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, председатель рабочей группы;

Зокирова К. А. - Координатор по ТБ/ВИЧ, доцент, зав. Кафедры туберкулезных болезней ТИППМК;

Нурляминова З. – руководитель диспансерного отдела Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Солиев А. - руководитель отдела по мониторингу и оценке Республиканского Центра по борьбе с ВИЧ/СПИД;

Рахмонов Э.Р. – заведующий кафедрой инфекционных болезней ТГМУ имени Абуали ибн Сино;

Талбов С.З. - врач инфекционист;

Шарипов А.Ш. - заведующий кафедрой инфекционных болезней ТИППМК;

Хасанова С.С. – Руководитель программы, Офис ВОЗ в Таджикистане

А также выражаем признательность и благодарность Европейскому Региональному офису и страновому офису ВОЗ в Республике Таджикистан за оказание технической помощи в процессе пересмотра протокола.

Введение

Туберкулез (ТБ) и ВИЧ-инфекция являются серьезной проблемой для общественного здравоохранения Европейского региона ВОЗ. Хотя показатели заболеваемости, превалентности (распространенности) и смертности от ТБ в регионе снижаются, показатели частоты ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) являются самыми высокими в глобальных масштабах, а число новых случаев ВИЧ-инфекции увеличивается. Рост заболеваемости и смертности в результате насаивающихся эпидемий ТБ и ВИЧ-инфекции, включая взаимосвязь между резистентным ТБ и ВИЧ-инфекцией, подчеркивает чрезвычайную актуальность ранней диагностики и лечения ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-инфекции среди людей с ТБ.

Данный протокол является обновленной версией национального клинического протокола «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения взрослых и подростков с сочетанной инфекцией». Он пересмотрен на основании обновленной версии Клинического протокола для Европейского Региона ВОЗ «Туберкулез и ВИЧ инфекция: тактика ведения взрослых и подростков с коинфекцией» 2012 года и Сводного Руководства по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, ВОЗ, июнь 2013г.

Протокол предназначен для всех работников здравоохранения, участвующих в профилактических мероприятиях, диагностике, лечении и оказании помощи людям, живущим с ТБ и ВИЧ, в конкретных условиях. Протокол способствует развитию тесного и эффективного сотрудничества национальных программ борьбы с ТБ и ВИЧ-инфекцией на центральном, региональном и районных уровнях для укрепления и улучшения работы служб, ответственных за эффективное клиническое ведение пациентов с сочетанной инфекцией ТБ и ВИЧ.

Обновленная версия протокола основана на новых доказательных данных, накопленных со времени издания в 2007 г. клинического протокола ВОЗ по ТБ и ВИЧ-инфекции, которые были опубликованы в рецензируемых научных журналах и (или) документах, рекомендованных и опубликованных ВОЗ:

Исходная информация

В глобальных масштабах ТБ является одной из наиболее частых оппортунистических инфекций среди ЛЖВ, особенно в регионах с высокой распространенностью ТБ. У ЛЖВ, инфицированных возбудителями ТБ, вероятность развития туберкулеза примерно в 20 раз выше, чем у людей, не инфицированных ВИЧ. Во многих публикациях указано, что ТБ является непосредственной причиной смерти примерно у 30% ЛЖВ.

Имеющиеся данные литературы показывают, что вспышки резистентных форм ТБ среди ЛЖВ характеризуются значительно более высокими показателями смертности и короткой продолжительностью жизни.

ВИЧ-инфекция способствует прогрессированию инфекции, обусловленной *Mycobacterium tuberculosis*, в заболевание активной формой ТБ как у недавно заразившихся людей, так и у пациентов с латентной инфекцией. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции число лимфоцитов CD4 снижается ежегодно примерно на 50–80 клеток/мкл, а иммунная система утрачивает способность предупреждать диссеминацию *M. tuberculosis* в организме человека. У ЛЖВ, инфицированных *M. tuberculosis*, риск развития активной формы ТБ составляет около 5–10% в год, по сравнению с риском 5–10% в течение всей жизни человека, не инфицированного ВИЧ. Кроме того, ВИЧ-инфекция увеличивает частоту возврата туберкулеза, что может быть вызвано как реактивацией эндогенной инфекции, так и повторным инфицированием экзогенными возбудителями. Клинические проявления, результаты исследования мазков мокроты и рентгенологического исследования органов грудной клетки нередко отличаются от таковых у пациентов, которые не инфицированы ВИЧ, причем различия зависят от выраженности иммунодефицита. Клинические проявления ТБ у пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции такие же, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции, и напоминают поражения легких при первичном туберкулезном комплексе, при котором на рентгенограммах органов грудной клетки нередко видны каверны, а результаты бактериоскопического исследования мокроты положительные. В противоположность этому, клинические проявления у лиц с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции напоминают первичный ТБ легких, когда вместо каверн при рентгенологическом исследовании обнаруживаются инфильтраты, а результаты бактериоскопического исследования мокроты нередко отрицательные. При выраженном иммунодефиците увеличивается частота внелегочных и диссеминированных форм ТБ; кроме того, из-за трудностей диагностики с ними могут быть связаны случаи летальных исходов у госпитализированных больных без установленных причин смерти.

В странах с независимыми эпидемиями ТБ и ВИЧ-инфекции туберкулез может развиваться еще до заражения ВИЧ или на ранней стадии ВИЧ-инфекции, прежде чем ухудшится состояние иммунной системы. По сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции риск туберкулеза у ЛЖВ остается более высоким даже после начала антиретровирусной терапии (АРТ), хотя значительно ниже, чем у ЛЖВ, не получающих АРТ. У ЛЖВ туберкулез усиливает иммунодефицит, связанный с ВИЧ-инфекцией, и облегчает прогрессирование других оппортунистических инфекций – например, эзофагита, вызванного *Candida albicans*, криптококкового менингита и, в наибольшей степени – пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (старое название *P. carinii*). У людей с

сочетанной инфекцией ТБ и ВИЧ любая из перечисленных оппортунистических инфекций может приводить к летальному исходу.

По оценкам, в конце 2011 около 11 000 (пределы неопределённости: 7 600 - 15 000) людей, живущих с ВИЧ, были в Таджикистане и 1500 человек вновь заразились ВИЧ1. Распространенность ВИЧ, на основе регистрируемых данных, как сообщается, было 43,4 на 100 000 населения. Расчетное количество случаев ВИЧ/ТБ со-инфекции составляло 250 (190 - 320). Начиная с 2005 года, охват тестированием на ВИЧ среди ТБ больных постепенно увеличивался и в 2012 году всего 6 375 случаев ТБ были протестированы на ВИЧ и знали свой статус, что составляет 92% от всех случаев ТБ, которые были определены в том же году. Доля зарегистрированных случаев туберкулеза с ВИЧ-инфекцией резко увеличилось и достигло своего пика в 2010 году, однако с увеличением охвата тестирования в последние два года она снизилась до уровня 1,4%.

Таблица 1: HIV/TB surveillance Tajikistan, 2005 - 2012

Год	Все случаи ТБ	Случаи с известным ВИЧ статусом	ВИЧ положительные случаи	% случаев ТБ с ВИЧ инфекцией	Охват тестированием
2005	7 526	670	1	0.1%	8.9%
2006	6 671	1 639	3	0.2%	24.6%
2007	8 081	2 763	43	1.6%	34.2%
2008	7 996	3 949	48	1.2%	49.4%
2009	7 482	3 714	49	1.3%	49.6%
2010	7 641	4 049	100	2.5%	53.0%
2011	7 609	6 241	115	1.8%	82.0%
2012	6 929	6 375	88	1.4%	92.0%

Стоит отметить, что, несмотря на постепенное увеличение охвата тестированием на ВИЧ больных ТБ с 53% в 2010 году до 92% в 2012 году, как пропорция и абсолютное число ВИЧ / ТБ сочетанной инфекцией сократилось с 115 до 88. Это может быть объяснено в результате недавнего расширения доступа к антиретровирусной терапии (АРТ) и профилактическим лечением изониазидом, который эффективно предотвращает возникновение ТБ среди ВИЧ-инфицированных.

Туберкулез продолжает оставаться основной причиной смертности среди ЛЖВ в Таджикистане. Так, по данным РЦ СПИД туберкулез явился основной причиной смерти в 31,9% случаев от общего количества умерших ЛЖВ (552) за 1991-2011гг. Среди умерших ЛЖВ в 2010г., туберкулез явился основной причиной смерти больных в 37,3% случаев, а в 2011г. -35,1%.

1. Диагностика ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Все ЛЖВ должны быть обследованы на наличие у них заболевания туберкулезом или инфицирования *M. tuberculosis*, а также наличия факторов риска заражения ТБ. Аналогичным образом всем больным ТБ должно быть предложено тестирование на ВИЧ и соответствующее консультирование. Ниже перечислены основные причины, оправдывающие такую тактику.

¹ http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/188763/Tajikistan-HIVAIDS-Country-Profile-2011-revision-2012-final.pdf

- У ЛЖВ имеется более высокий риск развития активных форм ТБ.
- ТБ может быть индикаторным признаком прогрессирующей ВИЧ-инфекции.
- ТБ является одной из основных причин смерти ЛЖВ.
- ТБ влияет на клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции и результаты её лечения.
- Вероятность получения положительных результатов теста на ВИЧ выше среди больных ТБ, особенно у лиц из групп с наиболее высоким риском.

1.1 Диагностика туберкулеза у ЛЖВ

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none"> 1. Взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, независимо от того, где они получают медицинскую помощь, необходимо регулярно обследовать на ТБ – при каждом посещении ими медицинского учреждения или при каждом контакте с медицинским работником. 2. Обследование на ТБ взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, следует начинать с вопросов, касающихся четырех главных симптомов: кашель в настоящее время, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время. У взрослых и подростков с любым из перечисленных симптомов может иметь место активный ТБ; их необходимо обследовать на ТБ и другие заболевания в соответствии с алгоритмом для выявления ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ (рисунок 1). 3. При постановке первого теста для выявления ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, по мере возможности, следует использовать тест-систему «Хpert MTB/RIF». 4. При каждой посещении пациентам задавать ниже перечисленные вопросы: <ul style="list-style-type: none"> -кашель - температура -потеря веса - ночная потливость <p>В случае регистрации один из симптомов пациент должен получать консультацию фтизиатра и по необходимости рентгенографию грудной клетки.</p> 5. В случае когда пациент в течение года на все перечисленные вопросы ответ «нет», то пациенту один раз в год обследовать на рентгенографию грудной клетки и консультацию фтизиатра. 6. Пациентам имеющие в анамнезе ТБС изониазид с целью профилактики не назначается.

Обследование на ТБ необходимо начинать с проверки наличия одного из следующих четырех симптомов:

- кашель в настоящее время,
- лихорадка,
- потеря массы тела,
- потливость в ночное время.

При наличии одного или нескольких из этих симптомов необходимо провести диагностическое исследование на ТБ в соответствии с алгоритмом (рис. 1), поскольку у этого человека предполагается заболевание ТБ.

Также необходимо предпринять следующие шаги для проведения дополнительных исследований для выявления активной формы ТБ:

- клиническое обследование;
- при наличии и возможности исследование пробы мокроты с помощью тест-системы, Xpert MTB/RIF;
- другие бактериологические исследования (микроскопия мазков мокроты и посев мокроты для выделения культуры) двух проб мокроты, взятых даже в один и тот же день, если нет возможности использовать тест-систему, Xpert MTB/RIF рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- у людей с признаками внелегочного ТБ должны быть проведены микробиологические исследования (Xpert MTB/RIF или выделение культуры возбудителя) материалов, полученных с помощью аспирации или биопсии тканей; у пациентов с признаками диссеминированной инфекции или прогрессирующего иммунодефицита полезным может быть посев крови на микобактерии; и
- если предполагается внелегочный ТБ, рекомендованы любые дополнительные исследования, включая компьютерную томографию и другие соответствующие методы (если они доступны).

При обследовании ЛЖВ с подозрением на ТБ при наличии аппарата Xpert MTB/RIF, необходимо следовать диагностическому алгоритму с использованием в качестве первой диагностической процедуры тест-системы Xpert MTB/RIF (рис.2).

Если диагноз ТБ остается неподтвержденным, полезным для исключения неспецифической бактериальной инфекции может быть полный курс лечения антибиотиками широкого спектра действия. Может потребоваться повторное проведение диагностических тестов и дополнительное клиническое обследование. В такой ситуации не следует использовать антибактериальное лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда и фторхинолонами (противотуберкулезными препаратами второго ряда).

1.2 Диагностика резистентных форм туберкулеза у ЛЖВ

Проверку чувствительности выделенной культуры возбудителя к лекарственным препаратам необходимо проводить у всех больных ТБ, так как ее результаты имеют большое значение для выбора наиболее эффективной схемы лечения, основанной на информации об устойчивости туберкулезных микобактерий к лекарствам.

Такое исследование имеет особое значение в Таджикистане, который относится к числу 27 стран с наиболее высоким бременем МЛУ-ТБ.

У каждого больного с предположительным диагнозом ТБ следует использовать быстрый молекулярно-биологический метод для определения устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (например, тест-систему Xpert MTB/RIF). Однако если это невозможно, быстрый молекулярно-биологический тест необходимо использовать в первую очередь для обследования людей с эпидемиологическими факторами риска МЛУ-ТБ (например, у ранее леченных больных и у заключенных). Если с помощью тест-системы, Xpert MTB/RIF выявлена устойчивость к рифампицину,

необходимо провести исследование чувствительности ко всем противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда, что необходимо для оптимального применения препаратов второго ряда.

1.3 Диагностика ЛТБИ у ЛЖВ

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none">1. Кожную туберкулиновую пробу (КТП) следует использовать для диагностики ЛТБИ до начала профилактического лечения ТБ (см. раздел 2.6).2. При положительном результате КТП (или) при возможном заражении возбудителем ТБ (тесный контакт) у ЛЖВ, не имеющих клинических признаков активного ТБ, может иметься ЛТБИ, что является основанием для проведения профилактического лечения ТБ.

По мере возможности, всех ЛЖВ, у которых нет ни одного из симптомов, используемых для скрининга активного ТБ (кашель, лихорадка, потеря массы тела и потливость в ночное время), врач должен дополнительно обследовать для выявления ЛТБИ, если среди ЛЖВ имеется высокая распространенность латентной инфекции.

Стандартным тестом для выявления ЛТБИ является КТП², для постановки которой используется очищенный белковый препарат из *M.tuberculosis* (реакция Менделя-Манту). Положительный результат (диаметр уплотнения кожи ≥ 5 мм) КТП у ЛЖВ свидетельствует о наличии туберкулезной инфекции в прошлом или в настоящее время.

В некоторых ситуациях использованию КТП могут препятствовать организационные проблемы (отдаленные географические территории, отсутствие у медицинских работников средств или навыков, необходимых для постановки КТП). Поэтому тестирование не должно быть обязательным условием для начала превентивной противотуберкулезной терапии у ЛЖВ.

ЛЖВ с числом лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл и выявленными при рентгенологическом исследовании фиброзными поражениями в легких, сходными с туберкулезными, не получавших ранее лечения против ТБ, следует расценивать как потенциальный пациентов с возможной туберкулезной инфекцией и направить на до обследования.

ЛЖВ, имевшие тесный контакт с больным легочным ТБ, должны получить лечение по поводу латентной инфекции независимо от результатов КТП или теста освобождения гамма-интерферона.

ЛЖВ с отрицательными результатами диагностических тестов на ЛТБИ и с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией (число лимфоцитов CD4 < 200 клеток/мкл), не имеющие показаний для начала эмпирического лечения латентной инфекции, должны

²Туберкулин представляет собой очищенный белковый препарат туберкулезных бактерий. При введении туберкулина в кожу людей, инфицированных возбудителями ТБ, через 24-48 часов развивается местная реакция, интенсивность которой определяют путем измерения диаметра уплотнения (утолщения) кожи в месте введения препарата. Результаты реакции говорят только о том, что данный человек в какой-то период своей жизни был инфицирован *M. tuberculosis*.

быть повторно обследованы на ЛТБИ после того, как они начнут АРТ, и число лимфоцитов CD4 достигнет ≥ 200 клеток/мкл.

Ежегодное повторное обследование на ЛТБИ рекомендуется проводить у тех ЛЖВ, у кого результаты диагностических тестов отрицательны, но которые относятся к группам высокого риска – активные потребители наркотиков, заключенные и т. д.

Рис. 1. Алгоритм для выявления ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ

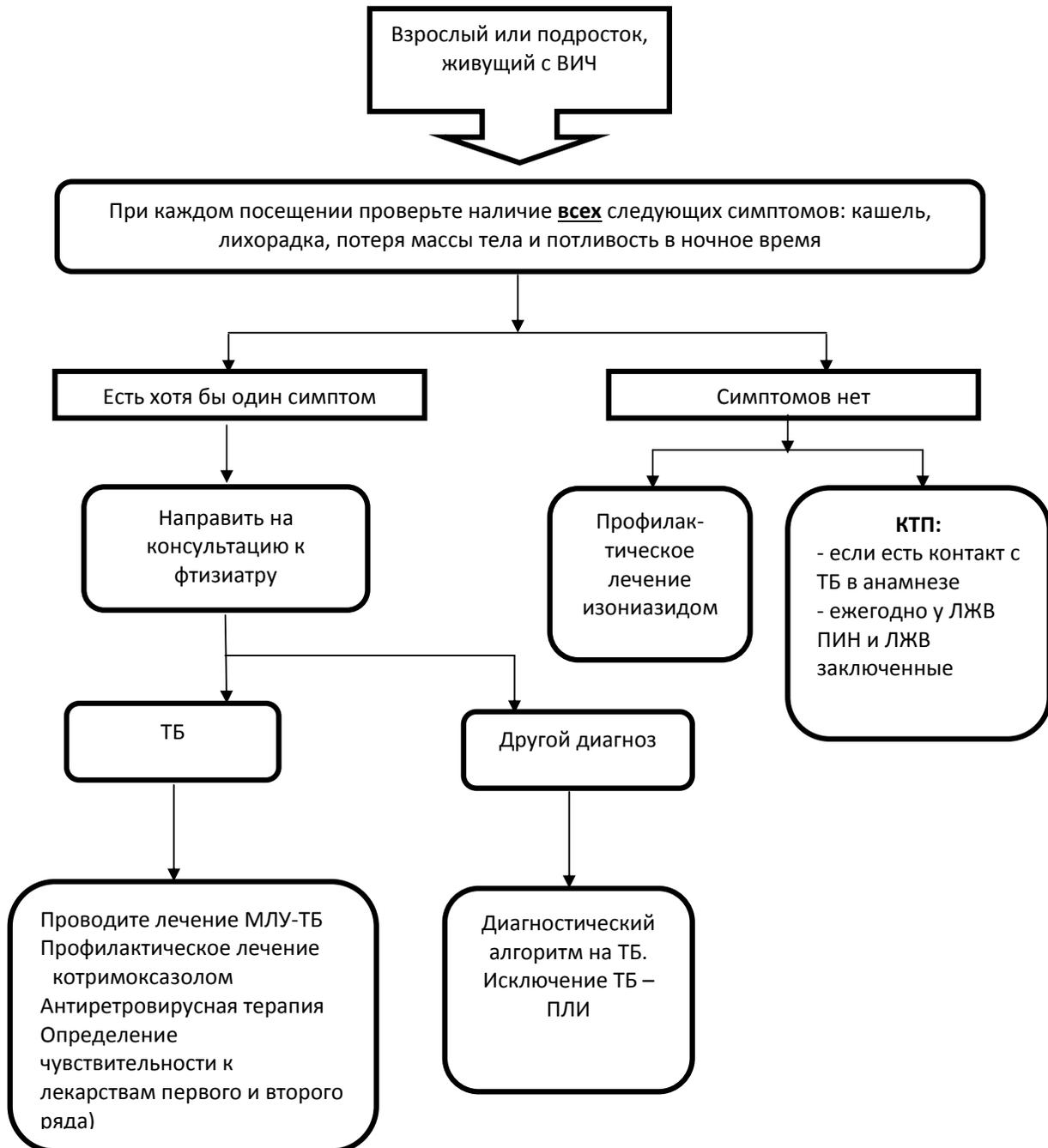


Рис. 2. Алгоритм для ведения амбулаторных больных с ВИЧ-инфекцией и предположительным диагнозом ТБ с использованием Xpert MTB/RIF

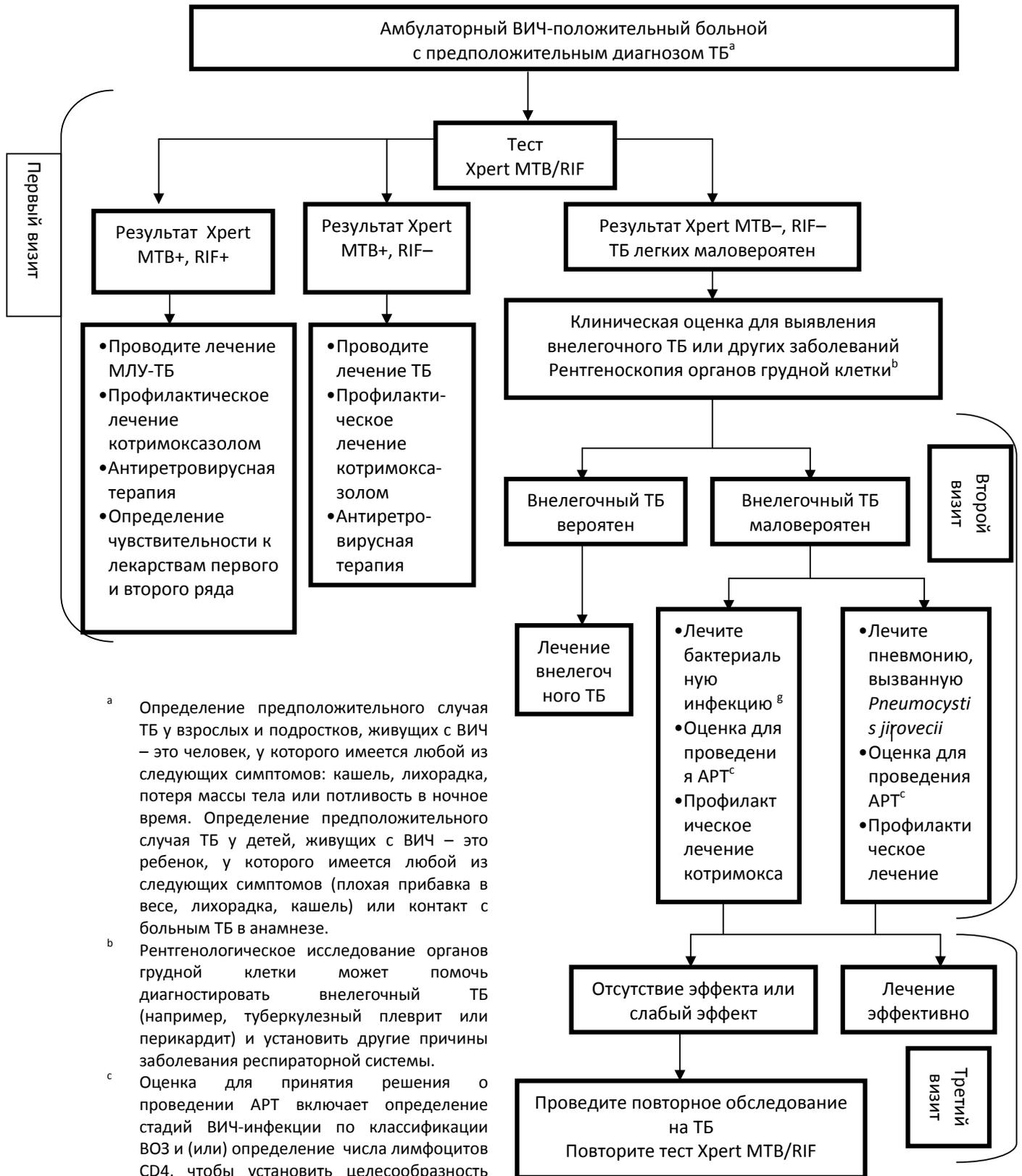
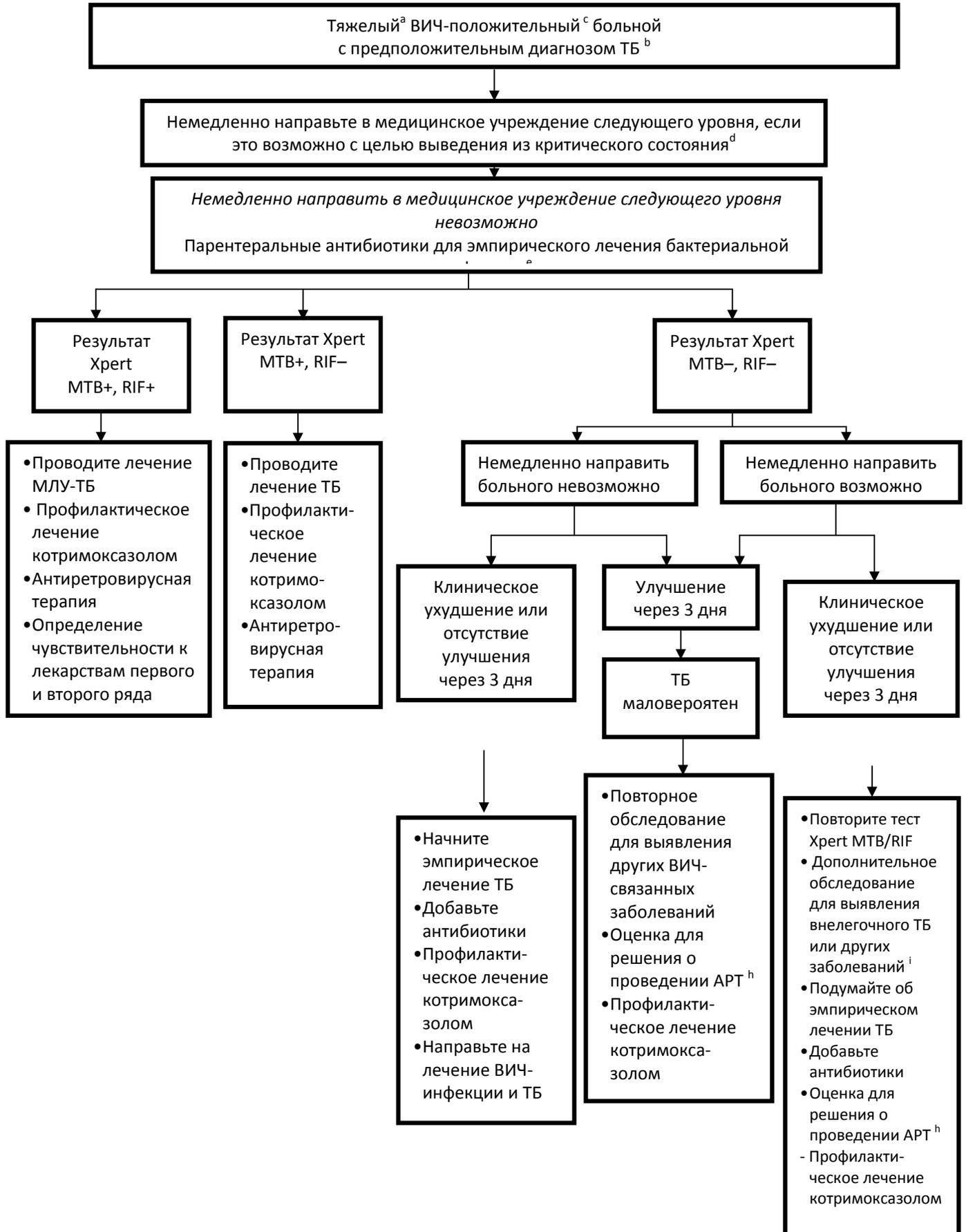


Рис. 3. Алгоритм для ведения тяжелых больных с ВИЧ-инфекцией и предположительным диагнозом ТБ



- ^a Больной считается тяжелым при наличии следующих опасных признаков: частота дыхания >30 в мин., температура >39°C, пульс >120 ударов в мин. и неспособность идти без посторонней помощи.
- ^b Определение предположительного случая ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ – это человек, у которого имеется любой из следующих симптомов: кашель, лихорадка, потеря массы тела или потливость в ночное время. Определение предположительного случая ТБ у детей, живущих с ВИЧ – это ребенок, у которого имеется любой из следующих симптомов (плохая прибавка в весе, лихорадка, кашель) или контакт с больным ТБ в анамнезе.
- ^d Первоочередное внимание должно быть уделено поддерживающей терапии для сохранения жизни больного - например, кислородотерапия и парентеральные антибиотики. Если такое лечение проводить невозможно, больного нужно немедленно направить в медицинское учреждение более высокого уровня, а не тратить время на дополнительные диагностические исследования.
- ^e Следует иметь в виду использование антибиотиков (кроме фторхинолонов), активных против типичных и атипичных бактерий.
- ^h Оценка для принятия решения о проведении АРТ включает определение стадий ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ и/или определение числа лимфоцитов CD4, чтобы установить целесообразность назначения АРТ.
- ⁱ Дополнительные исследования на ТБ могут включать рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологическое исследование мокроты, исследование пунктата лимфатического узла для бактериоскопического и культурального выявления кислотоустойчивых бактерий, УЗИ органов брюшной полости. При дифференциальной диагностике у больных с отрицательным тестом Хрерт, но наличием кислотоустойчивых бактерий в мокроте или в пробе материала не из легких подумайте о нетуберкулезных микобактериях.

1.4 Диагностика ВИЧ-инфекции у больных ТБ или у лиц с предположительным диагнозом ТБ

Рекомендации

1. Обследование на ВИЧ должно быть предложено всем лицам с предположительным или подтвержденным диагнозом ТБ.
2. Национальная программа по ТБ, в тесном сотрудничестве с Национальной программой по ВИЧ/СПИДу, должна обеспечить активное выявление случаев ВИЧ-инфекции, дополнительное обследование и лечение ВИЧ-инфекции у больных с подтвержденным или предположительным диагнозом ТБ.

Предложение и проведение медицинскими работниками тестирования на ВИЧ и консультирования должно быть обычной практикой во всех медицинских учреждениях противотуберкулезной службы, которые обслуживают людей с предположительным или подтвержденным диагнозом ТБ.³ При этом медицинские работники должны объяснить причины, по которым пациентам предлагается тестирование, и важность знания результатов исследования для правильного клинического ведения пациентов. Тестирование на ВИЧ проводится после получения информированного согласия, с возможностью отказа от тестирования; при этом проводится дотестовое и послетестовое консультирование, гарантируется конфиденциальность и обеспечивается доступность служб, осуществляющих лечение больных и уход за ними. Оценка ВИЧ-статуса человека должна включать:

³ К числу инфекций, определяющих СПИД у ЛЖВ, относятся легочный и внелегочный ТБ, вызванный *M. tuberculosis*, диссеминированная или внелегочная инфекция, вызванная бактериями комплекса *M. avium* или *M. kansasii*, другие диссеминированные или внелегочные поражения, вызванные микобактериями, видовая принадлежность которых не установлена. Таким пациентам настоятельно рекомендуется провести тестирование на ВИЧ в качестве очень важного диагностического исследования.

- дотестовое информирование о ВИЧ-инфекции;
- проведение серологического исследования - обычно, это иммуноферментный анализ (ИФА) и (или) экспресс-тесты - для выявления антител к ВИЧ, с последующей постановкой подтверждающего теста в соответствии с национальными рекомендациями; и
- послетестовое консультирование, включая информирование о снижении рискованного поведения – независимо от результатов теста на ВИЧ.

Противотуберкулезные службы должны быть обеспечены быстрыми тестами на ВИЧ и всем пациентам с ТБ необходимо предложить пройти тестирование на ВИЧ с соблюдением правил добровольности и конфиденциальности.

2. Лечение ТБ и ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Рекомендации
1. Антиретровирусную терапию необходимо назначать всем ЛЖВ больным ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4.
2. Первыми начинают противотуберкулезное лечение, а затем как можно быстрее (в первые 8 недель лечения) назначают АРТ. ЛЖВ, больные туберкулезом и имеющие выраженный иммунодефицит (число лимфоцитов CD4 менее 50 клеток/мкл), должны начать АРТ немедленно – в течение первых 2 недель после начала лечения ТБ.
3. При наличии туберкулезного менингита начало АРТ следует отложить до завершения фазы интенсивной терапии ТБ.
4. В начале АРТ у больных, получающих противотуберкулезное лечение, предпочтительным ННИОТ является эфавиренз, который назначают вместе с двумя НИОТ.

Как правило, лечение ТБ у ЛЖВ следует считать приоритетной задачей и начинать его как можно раньше после постановки диагноза ТБ, не дожидаясь результатов определения лекарственной устойчивости возбудителей. Лечение ТБ быстро снижает смертность от этой инфекции и прерывает ее передачу, в том числе и другим ЛЖВ. Лечение ТБ и МЛУ-ТБ проводится в соответствии с Национальным руководством по ведению туберкулеза с лекарственной устойчивостью.

Выявление активного ТБ у ЛЖВ указывает на необходимость начинать АРТ как можно раньше, независимо от числа лимфоцитов CD4 или показателя вирусной нагрузки. АРТ может включать определенную комбинацию антиретровирусных препаратов. Ее следует рассматривать как часть лечения и профилактики ВИЧ и ТБ, которая увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество, сохраняет и улучшает функционирование иммунной системы, а также снижает риск передачи ВИЧ среди ЛЖВ. Так как ВИЧ-инфекция в настоящее время представляет собой хроническую пожизненную инфекцию и пока не может быть излечена, у ЛЖВ медицинское наблюдение необходимо проводить в течение всей оставшейся жизни, а АРТ рассматривать как ключевой компонент их лечения.

В рамках программ лечения ВИЧ-инфекции используются стандартные упрощенные схемы АРТ, чтобы охватить лечением максимально возможное число ЛЖВ. Схема АРТ первого ряда должна включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ). Эти схемы лечения эффективны, относительно недороги, имеют генерические формы и

комбинации с фиксированными дозами, не требуют применения холодной цепи и позволяют сохранить мощные препараты нового класса (ингибиторы протеазы - ИП) для схем лечения второго ряда.

Лечение активного ТБ у ЛЖВ следует планировать очень тщательно, с учетом чувствительности возбудителей к противотуберкулезным препаратам, возможного лекарственного взаимодействия антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, а также конкретных особенностей каждого больного, например, наличие беременности, потребление инъекционных наркотиков, наличие сопутствующих заболеваний почек или печени.

2.1 Лечение чувствительных к лекарствам форм ТБ и ВИЧ-инфекции

2.1.1 Лечение ТБ

Рекомендации
1. Продолжительность лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией должна быть не короче, чем у больных ТБ без ВИЧ-инфекции.
2. Больные ТБ с ВИЧ-инфекцией должны получать противотуберкулезные препараты ежедневно во время обеих фаз лечения – интенсивной и фазы продолжения лечения.
3. В группах населения с известными или предполагаемыми высокими уровнями устойчивости к изониазиду больные с впервые выявленным ТБ могут получать во время фазы продолжения лечения комбинированную терапию, включающую изониазид, рифампицин и этамбутол в качестве приемлемой альтернативы лечению изониазидом и рифампицином.
4. У ЛЖВ, которым необходима АРТ с включением ИП, усиленного ритонавиром, рифабутин является более предпочтительным препаратом по сравнению с рифампицином.

Новых больных ТБ ⁴, коинфицированных ВИЧ, можно лечить по схеме на основе рифампицина, которая предусматривает ежедневный прием изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола в течение первых двух месяцев (фаза интенсивного лечения), а затем изониазид и рифампицин ежедневно в течение четырех месяцев (фаза продолжения лечения). Схема лечения на основе рифабутина так же эффективна, как и схема на основе рифампицина; в течение двух месяцев больной получает изониазид, рифабутин, пиразинамид и этамбутол, а затем в течение четырех месяцев - изониазид и рифампицин.

Из-за двухстороннего лекарственного взаимодействия уровень рифабутина в крови возрастает в случае приема этого лекарства одновременно с антиретровирусными ИП. Поэтому рекомендуемая доза рифабутина снижается до 150 мг в день (или 300 мг через день) вместо обычной стандартной ежедневной дозы 300 мг.

⁴ Новые больные ТБ – это люди с ТБ, которые никогда ранее не получали лечение по поводу ТБ или которые принимали противотуберкулезные препараты менее одного месяца. Результаты бактериологических исследований у новых больных ТБ могут быть как положительными, так и отрицательными, а очаги поражения могут иметь любую локализацию.

Если туберкулез развивается у ЛЖВ на фоне получения АРТ, ее следует продолжать (если нет признаков неудачи лечения), а схему лечения ТБ выбирать в соответствии с получаемыми противотуберкулезными препаратами.

Таблица 1. Рекомендованные стандартные схемы лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных

Схема лечения	Комментарии
2 H + R + Z + E 4 (H + R)	Стандартное лечение новых больных ТБ
2 H + Rfb + Z + E 4 H + Rfb	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ
2 H + R + Z + E 4 H + R	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ в случаях, когда трудно обеспечить ежедневный прием лекарств
2 H + R + Z + E 4 (H + R) + E	Альтернативное стандартное лечение новых больных ТБ при высоких уровнях устойчивости к изониазиду и ожидании результатов определения чувствительности
2 H + R + Z + E + S 1 (H + R) + Z + E 5 (H + R) + E	Предпочтительное стандартное лечение больных, потерянных из-под наблюдения или с рецидивом после предыдущего лечения ТБ, при низком или среднем уровнях устойчивости к изониазиду

Эмпирическая схема лечения МЛУ-ТБ

Эмпирическое лечение на основании информации о лекарственной устойчивости в стране назначают:

- больным с неудачей предшествующего лечения ТБ при низком или среднем уровнях устойчивости к изониазиду, или
- всем ранее леченым больным ТБ при высоком уровне устойчивости к изониазиду в стране, и ожидающим результаты определения чувствительности к лекарствам.

H: изониазид; R: рифампицин; Z: пипразинамид; E: этамбутол; Rfb: рифабутин; S: стрептомицин.

2.1.2 Лечение ВИЧ-инфекции

При одновременном приеме противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов наблюдается лекарственное взаимодействие, которое влияет на клиническое ведение ЛЖВ, больных туберкулезом. В наибольшей степени это касается рифампицина, который снижает уровни как ННИОТ, так и ИП путем индукции ферментной системы цитохрома P450 печени. Рифабутин является более слабым индуктором системы цитохрома P450 по сравнению с рифампицином. В приложении 3 суммированы данные об основных лекарственных взаимодействиях рифампицина и рифабутина с антиретровирусными препаратами, и даны рекомендации по их клиническому применению.

Рекомендованные схемы АРТ первого ряда у больных ТБ включают препараты группы НИОТ - ламивудин (ЗТС) или эмтрицитабин (FTC) и тенофовир (TDF) в сочетании с

эфавирензем (EFV) из группы ННИОТ, поскольку в этом случае взаимодействие с противотуберкулезными препаратами минимально.

Что касается рисков и выгод для беременных женщин и женщин, которые планируют беременность в процессе лечения эфавирензем, имеющиеся данные подтверждают преимущества эфавиренза по сравнению с рисками и сложностями применения альтернативных препаратов – например, невирапина (NVP).

На основании имеющихся доказательств можно сделать вывод, что эфавиренз следует использовать в предпочтительной схеме АРТ первого ряда, в том числе у женщин репродуктивного возраста и у женщин на ранних сроках беременности.

Больным ТБ, которые должны получать АРТ с использованием усиленного ИП, необходимо назначать схему противотуберкулезного лечения на основе рифабутина, если этот препарат доступен. Поскольку рифабутин по сравнению с рифампицином является менее сильным индуктором системы цитохрома Р450, доза ИП остается без изменений (приложение 3). Однако рифабутин также является субстратом для ферментной системы цитохрома Р450, и ИП нарушают его метаболизм, поэтому его дозы должны быть уменьшены (см. выше).

Если рифабутин недоступен, не следует одновременно с рифампицином использовать ИП, так как их концентрации в сыворотке крови варьируют в значительной степени и нередко не достигают терапевтических значений, даже в присутствии усиливающих доз ритонавира. Применять усиленную АРТ по схеме, включающей лопинавир (LPV) или саквинавир (SQV) с добавлением ритонавира (LPV/r или SQV/r), не рекомендуется из-за ее токсичности.

Если рифабутин недоступен, больным туберкулезом ЛЖВ, которые не могут принимать эфавиренз, рекомендована схема лечения тремя нуклеозидами или нуклеотидами - ЗТС (или FTC) + ZDV + ABC (или TDF). Однако такое лечение тремя нуклеозидами или нуклеотидами значительно менее эффективно по сравнению с другими схемами АРТ.

Таблица 2. Рекомендуемые стандартные схемы АРТ у больных с коинфекцией ТБ и ВИЧ

Схема лечения	Комментарии
Рекомендованные схемы АРТ у ЛЖВ с туберкулезом, получающих рифампицин	
ЗТС (FTC) + TDF + EFV	Два НИОТ + EFV являются предпочтительной схемой стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифампицина
ЗТС + ZDV + ABC ЗТС (FTC) + ZDV + TDF	Три НИОТ являются альтернативной схемой стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифампицина, которые не могут принимать EFV. Эта схема менее эффективна по сравнению с предпочтительной схемой АРТ первой линии
Рекомендованные схемы АРТ у ЛЖВ с туберкулезом, получающих рифабутин	
TDF + ЗТС (FTC) + ATV/r TDF + ЗТС (FTC) + LPV/r	Два НИОТ + один ИП/р ^а являются предпочтительной альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина
ЗТС (FTC) + ABC (ZDV) + DRV/r	Два НИОТ + один ИП/р ^а являются вторым вариантом альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина
ЗТС (FTC) + ABC (ZDV) + FPV/r ЗТС (FTC) + ABC (ZDV) + SQV/r	Два НИОТ + один ИП/р ^а являются третьим вариантом альтернативной стандартной АРТ первой линии у людей, получающих противотуберкулезное лечение с использованием рифабутина

^аИП/р: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром.

2.2 Лечение устойчивых форм ТБ и ВИЧ

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none"> 1. Лечение больных с МЛУ-ТБ необходимо проводить в соответствии с Национальным протоколом ведения МЛУ ТБ. 2. Всем ЛЖВ, больным МЛУ-ТБ, АРТ необходимо начинать как можно раньше (в течение первых восьми недель), независимо от числа лимфоцитов CD4.

Больные, у которых вероятно устойчивая форма ТБ, ожидающие получения результатов определения лекарственной устойчивости, могут начинать лечение по схеме второго ряда. К числу кандидатов на проведение эмпирического лечения МЛУ-ТБ относятся больные, у которых схемы лечения первого ряда оказались неэффективными, а также лица, имевшие контакты с больными МЛУ-ТБ, особенно если у них тяжелая форма ТБ. У ЛЖВ не рекомендуется применять тиацетазон, так как этот препарат вызывает сильные реакции кожной гиперчувствительности.

Результаты нескольких исследований (включая две европейские когорты пациентов) у ЛЖВ, которых лечили противотуберкулезными препаратами второго ряда, свидетельствуют о более низком риске летального исхода и более высокой вероятности излечения ТБ в случаях, когда больные одновременно получают АРТ. На основании этих данных больным с МЛУ-ТБ рекомендуется начинать АРТ в возможно более ранние сроки (в течение первых восьми недель) после начала противотуберкулезного лечения, независимо от числа лимфоцитов CD4.

Необходимо проводить систематическую оценку серьезных побочных эффектов, приверженности лечению, лекарственных взаимодействий и частоты возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунитета, связанного с противотуберкулезными препаратами второго ряда у ЛЖВ с МЛУ-ТБ.

Взаимодействия между лекарствами, которые используют при лечении ВИЧ-инфекции и ТБ:

- *Хинолоновые препараты и диданозин.* Буферный раствор диданозина содержит антацид на основе солей алюминия или магния; введение его одновременно с фторхинолоновыми препаратами может привести к угнетению абсорбции фторхинолонов; следует избегать таких ситуаций, однако при необходимости диданозин можно давать за шесть часов до или через два часа после введения фторхинолонов. Диданозин в специальной защитной оболочке можно принимать одновременно с фторхинолонами без таких предосторожностей.
- *Этионамид/протионамид.* Имеющаяся ограниченная информация о метаболизме тиамидов (этионамид и протионамид) свидетельствует о том, что у препаратов этого класса могут возникать лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами. Считается, что этионамид/протионамид метаболизируется системой цитохрома P450, хотя до сих пор неизвестно, с каким именно ферментом цитохрома P450 это связано. В настоящее время еще неизвестно, нужно ли изменять дозы этионамида/протионамида и (или) некоторых антиретровирусных препаратов при одновременном лечении МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции.
- *Кларитромицин* одновременно является субстратом и ингибитором системы цитохрома P3A; у этого препарата возникает множество лекарственных взаимодействий с ИП и ННИОТ. По возможности следует избегать применения кларитромицина у больных с МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией вследствие как низкой эффективности этого препарата при устойчивых формах ТБ, так и из-за частых лекарственных взаимодействий.

Из-за потенциальной нефротоксичности инъекционных противотуберкулезных лекарств и антиретровирусного препарата тенофовира применять эти лекарства совместно необходимо с осторожностью; при этом следует часто контролировать функцию почек.

2.3 Приверженность противотуберкулезному лечению и АРТ

Рекомендации
1. Для повышения приверженности лечению ТБ необходимо использовать тактику лечения под непосредственным наблюдением (ДОТ), в сочетании с конкретной и целенаправленной поддержкой больного.
2. При проведении консультирования пациентам следует объяснить важность приверженности лечению и негативные последствия низкой приверженности.
3. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг приверженности лечению ТБ и ВИЧ-инфекции и контролировать ее при каждой встрече с пациентом.
4. Очень важно внимательно следить за возникновением побочных эффектов на прием лекарств; это – одно из важных условий для повышения приверженности лечению.

Приверженность имеет решающее значение для достижения успеха при проведении как противотуберкулезной, так и антиретровирусной терапии. У людей с низкой приверженностью лечению имеется очень высокий риск формирования устойчивых к лекарствам штаммов возбудителей ТБ и ВИЧ. Устойчивые возбудители ТБ и ВИЧ приводят к большим финансовым затратам, трудны для лечения и могут передаваться другим людям.

В отличие от лечения ТБ, терапия ВИЧ-инфекции должна продолжаться в течение всей жизни, поэтому здесь тактика ДОТ не рассматривается. Однако необходимость предупреждения появления и распространения штаммов вируса, устойчивых к лекарствам, имеет не меньшее значение; при проведении АРТ для достижения оптимального угнетения репликации ВИЧ и благоприятного исхода уровень приверженности лечению должен составлять не менее 95%. Получающие лечение люди должны очень хорошо понимать важность приверженности лечению и негативные последствия низкой приверженности; этот вопрос должен быть четко изложен при проведении консультирования. В некоторых европейских странах тактика ДОТ была апробирована применительно к АРТ в противотуберкулезных учреждениях в процессе лечения больных ТБ, что могло способствовать лучшему пониманию важности приверженности лечению.

Необходимо осуществлять тщательный мониторинг приверженности лечению ТБ и ВИЧ-инфекции и контролировать ее при каждой встрече с пациентом. Очень важно внимательно следить за возникновением побочных эффектов на прием лекарств; это – одно из важных условий для повышения приверженности лечению.

Риск низкой приверженности лечению при АРТ и лечении ТБ имеется у ПИН и заключенных. Причины низкой приверженности варьируют в различных местах и ситуациях, поэтому медицинские работники должны советоваться с пациентами и с их представителями, чтобы определить наиболее эффективные пути повышения приверженности и найти лучшие решения в местных условиях. Как правило, отказ от лечения ПИН из-за возможных проблем с приверженностью не может быть обоснован. При адекватной поддержке, постоянной помощи и наличии опытного персонала, потребители наркотиков могут сохранять высокую приверженность длительному лечению, и результаты терапии у них могут быть такими же, как и у пациентов, не употребляющих наркотики. Имеются доказательства эффективности напоминаний о необходимости принимать таблетки, эффективности консультирования по вопросам приверженности, помощи при кризисных ситуациях, наблюдения за приемом препаратов и дополнительных услуг. Поддержка приверженности лечению имеет особое значение при проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии в учреждениях, осуществляющих заместительную терапию опиоидами – метадоном или бупренорфином. Было показано, что расположение в одном месте нескольких служб, особенно для ПИН, позволяет добиваться хороших медицинских результатов. Социальная поддержка позволяла улучшать результаты программ ДОТ при лечении больных ТБ.

2.4 Тактика при побочных эффектах в процессе лечения

Во время первых 2–4 недель лечения больных туберкулезом рекомендуется проводить полное клиническое обследование, по крайней мере, 1 раз в неделю. В конце первого месяца необходимо хотя бы один раз определить содержание глутаминовой пироват трансаминазы в сыворотке крови (СГПТ).

Признаки гепатотоксичности могут наблюдаться у 13% людей с ТБ и ВИЧ. Гепатотоксичностью обладают три противотуберкулезных препарата, которые применяются в начальной фазе интенсивного лечения (рифампицин, изониазид и пиразинамид), некоторые лекарства против ВИЧ (ННИОТ) также проявляют гепатотоксичность. Если имеются признаки значительного повреждения печени (уровни СГПТ в пять раз выше нормальных показателей этого теста), все противотуберкулезные и антиретровирусные препараты необходимо заменить менее токсичными, а также принять во внимание возможность взаимодействий между этими лекарствами. Если у пациента имеется тяжелая форма ТБ, и прекращение противотуберкулезного лечения может оказаться небезопасным, следует перейти на нетоксичную для печени схему лечения, включающую стрептомицин, этамбутол и фторхинолоновый препарат. Если лечение ТБ было прекращено, то до возобновления приема противотуберкулезных препаратов должны нормализоваться результаты печеночных тестов и исчезнуть клинические симптомы (тошнота и боли в животе). После разрешения лекарственного гепатита прием лекарств возобновляют по одному. Если после возобновления лечения ТБ симптомы гепатотоксичности возобновятся или снова станут ненормальными результаты функциональных проб печени, следует прекратить прием того препарата, который был добавлен последним. Рифампицин приводит к развитию гепатотоксичности гораздо в меньшей степени, чем изониазид или пиразинамид, и является самым эффективным препаратом, поэтому начинать применять этот препарат необходимо как можно позже.

Нередким побочным эффектом комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии является также сыпь на коже. Рекомендуется, приступив к симптоматическому лечению антигистаминными препаратами и используя местно увлажняющие кремы, продолжить лечение ТБ, тщательно наблюдая за больным. После исчезновения кожной сыпи можно будет возобновить прием противотуберкулезных лекарств, добавляя их по одному, а затем и антиретровирусных препаратов.

При лечении противотуберкулезными лекарствами второго ряда наблюдается гораздо больше побочных эффектов, чем при приеме препаратов первого ряда, однако с этими побочными эффектами можно успешно бороться даже в условиях ограниченных ресурсов. Очень важно, чтобы получающие лечение пациенты были информированы о возможных побочных эффектах, знали их природу и имели доступ к клиническим и лабораторным службам, с целью выявления побочных эффектов и получения соответствующего лечения в случае их возникновения. Детальная информация о лечении побочных эффектов, связанных с приемом противотуберкулезных препаратов второго ряда, может быть найдена в Национальном руководстве по контролю над туберкулезом в Республике Таджикистан.

2.5 Лечение ТБ и ВИЧ при наличии особых обстоятельств

2.5.1 Почечная недостаточность

Изониазид, рифампицин и этионамид/протионамид либо почти полностью выводятся с желчью, либо метаболизируются в нетоксичные вещества; следовательно, эти лекарства больным с почечной недостаточностью можно давать в обычных дозировках. У больных с тяжелой почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина <30 мл/мин или находящихся на гемодиализе, изониазид может провоцировать периферическую нейропатию, развитие которой можно предупредить, назначая больным пиридоксин.

Этамбутол, пипразинамид, циклосерин, парентеральные препараты и фторхинолоны выводятся почками, поэтому больные должны их принимать в уменьшенных дозах или с увеличенными интервалами (табл. 3) и при тщательном мониторинге функции почек с помощью ежемесячных проверок уровня креатинина. Лекарственные формы парааминосалициловой кислоты, не содержащие соли натрия, могут быть использованы без опасения возможной задержки натрия в организме.

Следует избегать применения таких антиретровирусных препаратов, как тенофовир и индинавир, в связи с их известной нефротоксичностью.

Таблица 3. Корректировка доз противотуберкулезных препаратов при наличии почечной недостаточности^a

Лекарства	Нужно ли менять частоту приема?	Рекомендованная доза ^b и частота приема у людей с клиренсом креатинина <30 мл/мин. или у больных на гемодиализе
Изониазид	Нет	300 мг 1 раз в сутки или 900 мг 3 раза в неделю
Рифампицин	Нет	600 мг 1 раз в сутки или 600 мг 3 раза в неделю
Пипразинамид	Да	25–35 мг/кг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Этамбутол	Да	15–25 мг/кг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Офлоксацин	Да	600–800 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Левифлоксацин	Да	750–1000 мг 3 раза в неделю (не ежедневно)
Моксифлоксацин	Нет	400 мг ежедневно
Циклосерин	Да	250 мг ежедневно или 500 мг 3 раза в неделю ^c
Теризидон	–	Рекомендаций нет
Протионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Этионамид	Нет	250–500 мг ежедневно
Парааминосалициловая кислота ^d	Нет	4 г/разовая доза, 2 раза в сутки
Стрептомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Капреомицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Канамицин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^e
Амикацин	Да	12–15 мг/кг 2 или 3 раза в неделю (не ежедневно) ^d

^a Применительно к препаратам группы 5 - см. рекомендации производителя в отношении применения препаратов при почечной недостаточности.

^b Чтобы добиться максимального дозозависимого бактерицидного эффекта многих противотуберкулезных препаратов, их применяют в стандартных дозах, за исключением случаев непереносимости.

^c Приемлемость суточной дозы 250 мг не была документирована. Необходимо тщательно контролировать появление признаков нейротоксичности (если возможно, определяйте концентрацию в сыворотке крови и носите соответствующие коррективы).

^d Лекарственные формы парааминосалициловой кислоты, содержащие соли натрия, могут вызывать задержку натрия в организме, поэтому их не следует применять у людей с почечной недостаточностью. Лекарственные формы PAS, не содержащие соли натрия, могут быть использованы без опасений о возможной задержке натрия.

^e Парентеральные препараты у больных с нарушениями функции почек следует применять с особой осторожностью из-за повышенного риска как ототоксичности, так и нефротоксичности.

2.5.2 Поражения печени

Пипразинамид, изониазид и рифампицин или рифабутин могут провоцировать воспалительные процессы в печени. Наибольшей гепатотоксичностью обладает

пиразинамид, далее следует изониазид. Рифампицин редко вызывает повреждения клеток печени, хотя его прием может сопровождаться развитием холестаза и желтухи. Из числа противотуберкулезных препаратов второго ряда гепатотоксичностью обладают также этионамид/протионамид и PAS, хотя в меньшей степени, чем любой из препаратов первого ряда. Гепатит редко возникает при лечении фторхинолонами.

Люди, являющиеся носителями вирусов гепатитов или перенесшие острый вирусный гепатит в прошлом, а также употребляющие алкоголь в больших количествах, могут получать противотуберкулезную терапию по обычной схеме. Однако у них при приеме противотуберкулезных препаратов могут чаще наблюдаться гепатотоксические реакции, что это можно было бы ожидать.

У людей с нестабильным состоянием печени или с выраженными ее поражениями необходимо, по возможности, проверить функцию печени до начала лечения. Если уровень аланин аминотрансферазы до начала лечения превышает нормальные показатели более чем в три раза, больные могут получать специфическую терапию по схеме без пиразинамида: однако в таких случаях рекомендуется проводить лечение рифампицином, изониазидом и этамбутолом в течение 9 месяцев (только фаза интенсивного лечения). Рекомендован тщательный контроль содержания печеночных ферментов.

2.5.3 Беременные женщины

Активные формы ТБ диагностируют в 10 раз чаще среди беременных женщин, живущих с ВИЧ, чем среди женщин без ВИЧ-инфекции. При отсутствии лечения ТБ у женщины риск вертикальной передачи ВИЧ еще не родившемуся ребенку увеличивается в 2,5 раза. Аналогичным образом, ВИЧ-инфекция является фактором риска развития активного ТБ у младенцев и детей. У детей, живущих с ВИЧ, регистрировали более тяжелые клинические формы ТБ и более высокие показатели летальности. Поэтому лечение ТБ и ВИЧ у беременных является чрезвычайно важным как для женщины, так и для ее ребенка. Вероятность возникновения частых и тяжелых побочных реакций на лекарства требует тщательного анализа рисков и выгод противотуберкулезного лечения, причем первоочередной целью лечения является конверсия результатов бактериологического исследования мокроты, чтобы обеспечить охрану здоровья матери и ребенка - как во время беременности, так и после родов. Существуют следующие общие рекомендации.

- Использовать те же антиретровирусные препараты первого ряда, что и у небеременных женщин. Анализ имеющихся данных и практический опыт убедительно показывают, что прием эфавиренза на ранних этапах беременности не приводит к увеличению числа врожденных дефектов или другим существенным проявлениям токсичности лекарства (66).
- В случаях устойчивого ТБ:
 - Избегайте применения парентеральных противотуберкулезных препаратов, которые обладают высокой токсичностью в отношении развивающегося органа слуха у плода. Прием капреомицина также может сопровождаться риском ототоксичности, однако это лекарство является парентеральным препаратом выбора в случаях, когда нельзя обойтись без инъекционных препаратов.
 - Избегайте применения этионамида/протионамида, которые могут увеличивать риск возникновения тошноты и рвоты, связанных с беременностью, а также проявлять тератогенное действие.

2.5.4. Потребители инъекционных наркотиков

ВОЗ опубликовала специальные рекомендации по оказанию интегрированной помощи по ВИЧ-инфекции и туберкулезу у ПИН.

ПИН имеют более высокий риск развития ТБ в дополнение к более высокому бремени ВИЧ-инфекции и гепатита С в этой субпопуляции. Однако алкогольная зависимость, активное потребление наркотиков и проблемы со стороны психического здоровья не должны служить оправданием для отказа от лечения ТБ и ВИЧ-инфекции. Следующие факторы требуют особых клинических подходов.

- Взаимодействие наркотиков и заместительной терапии опиоидами с противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами приводит к усилению гепатотоксичности. Это требует тщательного мониторинга функций печени. У лиц с алкогольной и другими зависимостями циклосерин очень часто вызывает развитие побочных эффектов, включая судороги, поэтому данный препарат не следует включать в схемы лечения МЛУ-ТБ.
- Рифампицин в значительной мере снижает концентрацию и эффективность метадона: доза метадона должна быть скорректирована (увеличена) для поддержания заместительного эффекта. В качестве альтернативы рифампицин можно заменить рифабутином, так как не имеется данных о возможных лекарственных взаимодействиях рифабутина и метадона.
- Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и метадоном, так как последний оказывает сходное с опиоидами действие на опорожнение желудка и на метаболизм изоферментов 2B6, 3A4 и 2D6 системы цитохрома P450. Это может снижать эффективность одного или обоих видов лечения, вызывая синдром отмены или передозировки, увеличивая токсичность метадона и (или) уменьшая эффективность антиретровирусных препаратов. Эфавиренз, невирапин и лопиновир, усиленный ритонавиром, вызывали существенное снижение уровней метадона. Люди, получающие лечение, и учреждения, осуществляющие лечение наркотической зависимости, должны быть информированы о вероятности таких взаимодействий. Клинический эффект обычно появляется после семи дней совместного приема этих препаратов и может быть усилен за счет увеличения дозы метадона, обычно на 5-10 мг в день до тех пор, пока не будет достигнут желательный эффект.
- Результаты исследований показывают, что профиль лекарственного взаимодействия бупренорфина имеет более благоприятный характер по сравнению с метадоном.
- Налтрексон не метаболизируется посредством ферментной системы цитохрома P450, поэтому не следует ожидать его взаимодействия с ИП или с ННИОТ.
- Наличие вирусного гепатита С и (или) гепатитом В не является противопоказанием для лечения ТБ или ВИЧ-инфекции, но требует более тщательного мониторинга функций печени. Схема лечения сочетанной ВИЧ-инфекции и гепатита В должна включать антиретровирусные препараты тенофовир и эмтрицитабин (или ламивудин). Обычно лечение вирусного гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином должно быть отложено до окончания лечения ТБ, однако при наличии выраженного фиброза или цирроза печени решение о начале лечения должно приниматься индивидуально у каждого больного.
- Заместительная терапия опиоидами помогает сохранять приверженность лечению ТБ и ВИЧ-инфекции. Заместительная терапия опиоидами должна быть интегрирована в медицинское обслуживание стационарных и амбулаторных больных ТБ и ВИЧ-инфекцией.

2.5.5 Дети

Рекомендации по ведению детей, больных ТБ и ВИЧ-инфекцией, приведены в клиническом протоколе 11 - *Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей*

2.6 Профилактическое лечение ТБ

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none">1. Подлежащие лечению взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, независимо от степени их иммунодефицита, включая лиц, получающих АРТ, и получавших противотуберкулезные препараты ранее, а также беременные женщины должны получать профилактическое лечение изониазидом как минимум в течение 6 месяцев.2. Использование одного препарата (изониазида) при проведении профилактического лечения не увеличивает риск появления устойчивых к изониазиду форм ТБ. Беспокойство о возможности формирования устойчивости к изониазиду не должно служить препятствием для назначения профилактического лечения изониазидом.3. Проведение профилактического противотуберкулезного лечения у ЛЖВ является ключевым компонентом помощи по профилактике инфекций у ЛЖВ. Национальные программы по ВИЧ/СПИДу и службы по лечению и помощи при ВИЧ-инфекции должны нести ответственность за проведение такого лечения.

ЛЖВ с ЛТБИ имеют наиболее высокий риск развития активной формы ТБ. Поэтому профилактическое лечение должно быть начато у ЛЖВ без активного ТБ, у которых имеется предполагаемая или подтвержденная латентная инфекция, о чем свидетельствуют результаты исследований и (или) сведения о контакте с возбудителем ТБ.

2.6.1 Приемлемость

ЛЖВ должны получать лечение по поводу ЛТБИ независимо от результатов тестов для выявления латентной инфекции и их возраста, если у них нет заболевания активной формой ТБ, и если они удовлетворяют следующим требованиям:

- имели тесные контакты с больными заразными формами ТБ легких; и
- имеют в анамнезе нелеченное или неправильно леченое заболевание ТБ легких (на рентгенограммах органов грудной клетки обнаруживаются старые фиброзные очаги).

В некоторых ситуациях - например, в тюрьмах - профилактическое лечение ТБ может быть полезно для ЛЖВ даже с отрицательными результатами исследований на ЛТБИ (если оно было проведено) и (или) отсутствием сведений о предшествующем контакте с источником инфекции; это обусловлено высокой распространенностью ТБ среди заключенных и очень высоким риском прогрессирования латентной инфекции в заболевание ТБ.

Не рекомендуется использовать показатель количества лимфоцитов CD4 (например, ниже 500 клеток/мкл) в качестве критерия для начала профилактической противотуберкулезной терапии. Заболевание ТБ в анамнезе, беременность или проведение АРТ не являются противопоказаниями для начала профилактического лечения ТБ. При наличии гепатита (острого или хронического) или симптомов периферической нейропатии, а также при частом и интенсивном употреблении алкоголя

необходим тщательный контроль в процессе лечения из-за более высокого риска возникновения побочных эффектов.

2.6.2 Выбор схемы лечения и доз

Профилактическое противотуберкулезное лечение чаще всего основано на превентивной терапии изониазидом. Профилактическое лечение изониазидом снижает риск развития активных форм ТБ у ЛЖВ в среднем на 33%, а при целенаправленном применении у ВИЧ-инфицированных пациентов с положительными результатами КТП – даже на 64%.

Имеющиеся данные показывают, что проведение профилактического лечения изониазидом не увеличивает частоту развития лекарственной устойчивости к изониазиду. Против вероятности усугубления существующей устойчивости к изониазиду в результате проведения профилактического лечения свидетельствует тот факт, что количество возбудителей при ЛТБИ очень невелико, что предотвращает селекцию предсуществующих генетических мутаций, определяющих лекарственную устойчивость.

В странах с высокими уровнями устойчивости к изониазиду, как Таджикистан, хотя профилактическое лечение изониазидом и не способствует распространению лекарственной устойчивости, его эффективность в предупреждении активного ТБ снижается пропорционально существующим масштабам устойчивости к изониазиду. Тем не менее, даже с учетом этого факта, проведение профилактического лечения изониазидом у ЛЖВ позволит получить у них благоприятные результаты в регионах с высокими уровнями устойчивости к изониазиду, и потому должно быть рекомендовано к осуществлению.

Профилактическое лечение изониазидом должно быть назначено, несмотря на одновременное проведение АРТ.

Рекомендованная доза изониазида при проведении профилактического противотуберкулезного лечения составляет 5 мг/кг (максимальная доза 300 мг) один раз в сутки. Изониазид не проявляет существенных клинических взаимодействий с лекарствами для лечения ВИЧ-инфекции.

В настоящее время не существует замены изониазиду при проведении профилактического противотуберкулезного лечения.

В настоящее время, на глобальном уровне проводятся дополнительные исследования для изучения возможных схем лечения латентной инфекции в странах с высокой распространенностью устойчивости к изониазиду.

2.6.3 Продолжительность лечения

Профилактическое лечение изониазидом должно продолжаться как минимум в течение шести месяцев. В пользу такой продолжительности лечения свидетельствуют данные из районов с низкой заболеваемостью ТБ, где увеличение продолжительности лечения до 12 месяцев (или 9 месяцев) обеспечивало лишь незначительное увеличение защиты.

В районах с высокой заболеваемостью ТБ защитный эффект профилактического лечения изониазидом у ЛЖВ был кратковременным (1–2,5 года), так как такая терапия не могла защитить людей от реинфекции.

Результаты крупного исследования, проведенного недавно в Ботсване, показывают, что профилактическое лечение изониазидом в течение 36 месяцев более эффективно предупреждает случаи ТБ у ЛЖВ. Однако результаты другого исследования в Южной Африке не подтвердили преимущества трехлетней схемы превентивной терапии по сравнению с шестимесячной схемой. Эти данные можно объяснить, вероятно, тем, что хотя более длительный курс приема изониазида и является более эффективным, однако прекращение лечения и развитие побочных эффектов сводят на нет эти преимущества.

Существует вероятность того, что прием изониазида или лечение шестимесячными курсами этого препарата, назначаемыми с перерывами (например, один раз в два года), могут быть более эффективны по сравнению со стандартным профилактическим лечением изониазидом в предупреждении реактивации процесса или реинфекции *M. tuberculosis* в районах с высокими показателями заболеваемости ТБ, однако эта гипотеза пока еще не была проверена в клинических испытаниях. Поэтому необходимо срочно провести дополнительные исследования для изучения этой и других возможных схем профилактического лечения.

2.6.4 Побочные эффекты и их лечение

При профилактическом лечении изониазидом риск возникновения побочных явлений невелик. Изониазид может вызывать лекарственный гепатит, который протекает преимущественно в легкой или среднетяжелой форме, а также периферические нейропатии. Необходимо осуществлять повседневный мониторинг функции печени, за исключением ЛЖВ, у которых имеются сопутствующие факторы повреждения печени (сопутствующий вирусный гепатит, алкогольная или наркотическая зависимость и т. д.). Однако всех пациентов, принимающих изониазид, необходимо информировать о том, каким образом распознать клинические симптомы поражения печени (тошнота, рвота, желтуха и т. д.) и как немедленно сообщить об этом.

Периферические нейропатии наблюдаются чаще всего у ЛЖВ, имеющих сопутствующие заболевания или состояния – например, беременность, алкогольную зависимость, нарушения питания, диабет, хронические заболевания печени и почечную недостаточность. Для предупреждения этих явлений и их лечения следует использовать пиридоксин в дозах соответственно 10 мг/сутки и 50–70 мг/сутки.

Иногда изониазид может провоцировать сонливость. В таких случаях препарат можно принимать перед сном.

2.6.5 Проведение терапии и приверженность лечению

Рекомендации
1. В ситуации, когда медицинскую помощь больным ТБ и ЛЖВ оказывают в различных учреждениях здравоохранения, медицинские работники СПИД-сервисной службы должны при проведении профилактического лечения изониазидом использовать помощь социальных работников и поддержку представителей общины.
2. Необходимо использовать возможную роль аутрич-работы и других мероприятий по снижению вреда (например, программ обмена шприцев и игл) в эффективности проводимой профилактической терапии изониазидом.

Показатели приверженности лечению при проведении профилактической терапии изониазидом могут варьировать в широких границах - от 34% до 98% (13). Низкая приверженность при профилактическом лечении изониазидом не способствует

формированию лекарственной устойчивости, поэтому профилактическая терапия изониазидом не требует обязательного использования стратегии ДОТ. Однако приверженность при профилактическом лечении изониазидом имеет большое значение для обеспечения его эффективности; повышению приверженности может способствовать интеграция усилий различных служб; например, сотрудники СПИД-сервисных служб и наркологических центров осуществляют консультирование больных ТБ и проводят у них профилактическое лечение изониазидом, обеспечивают согласованное клиническое ведение случаев побочных эффектов и т. д.

2.7 Профилактическое лечение котримоксазолом

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none"> 1. Плановое профилактическое лечение котримоксазолом следует назначать всем ВИЧ-инфицированным больным с активными формами ТБ, независимо от числа лимфоцитов CD4. 2. Рекомендованная доза при проведении профилактического лечения котримоксазолом у взрослых и подростков составляет одну двойную таблетку (160 + 800 мг) в сутки. 3. При терапии котримоксазолом необходимо осуществлять непосредственный контроль приема этого препарата и противотуберкулезных лекарств, особенно у очень тяжелых больных. 4. Необходимо использовать возможную роль аутрич-работы и других мероприятий по снижению вреда (например, программ обмена шприцев и игл) в эффективности проводимой профилактической терапии изониазидом. 5. По окончании лечения ТБ у всех людей с ТБ и ВИЧ-инфекцией необходимо решить вопрос о прекращении профилактического применения котримоксазола: прекратить прием котримоксазола можно у людей с числом лимфоцитов CD4 более 200 клеток/мкл в течение более трех месяцев после начала АРТ

Люди с ТБ и ВИЧ-инфекцией могут умереть вскоре после начала лечения, особенно если АРТ была начата поздно – на стадии далеко зашедшей ВИЧ-инфекции. Смертельный исход может быть связан с прогрессированием самого заболевания ТБ, но во многих случаях смерть бывает обусловлена прогрессированием других оппортунистических инфекций - например, пневмонии, обусловленной *Pneumocystis jirovecii*, или энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*. Имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности котримоксазола (триметоприм-сульфаметоксазола) в предупреждении пневмонии, вызванной *P.jirovecii*, и энцефалита, вызванного *Toxoplasma gondii*, а также, вероятно, ряда других бактериальных инфекций у людей, живущих с ВИЧ и ТБ.

Снижать охват пациентов профилактическим лечением котримоксазолом, включая следующие препятствия:

- нерегулярные поставки и отсутствие запасов котримоксазола в медицинских учреждениях;
- недостаточная информированность медицинских работников вследствие отсутствия обучения персонала и контроля его работы;
- низкая приоритетность применения котримоксазола из-за отсутствия необходимости предоставлять отчетные данные;
- отсутствие интеграции служб борьбы с ВИЧ-инфекцией и ТБ; и
- опасения, что назначение котримоксазола может способствовать нарушению конфиденциальности ВИЧ-инфицированных людей.

2.8 Организация лечения больных ТБ и ВИЧ-инфекцией

Рекомендации
<ol style="list-style-type: none">1. Программы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции и ТБ на местах должны быть организованы для интегрированного обслуживания, которое позволит обеспечить качественной квалифицированной медицинской помощью в одном месте, оперативно и максимально близко к месту проживания людей, живущих с ВИЧ и ТБ, и их семей.2. Необходимым условиям для случаев госпитализации должны быть обеспечение непрерывности получаемых данным человеком других видов медицинского обслуживания, которые он должен продолжать получать по месту госпитализации (например, продолжение лечения антиретровирусными препаратами и заместительной терапии опиоидами у ПИН, находящихся в противотуберкулезных стационарах).3. Большинство больных ТБ могут успешно получать противотуберкулезную терапию в амбулаторных условиях, как во время интенсивной фазы, так и во время второй фазы продолжения лечения.4. Руководителям служб ТБ и ВИЧ необходимо обеспечить меры инфекционного контроля, основанные на административных мероприятиях, контроле объектов окружающей среды и предупреждении респираторных инфекций.

Базовые требования к лечению и уходу должны учитывать потребности человека, живущего с ВИЧ и ТБ, и наличие у него или нее сопутствующих заболеваний. Лечение и уход обеспечивает команда, в состав которой входят специалист по инфекционным болезням и ВИЧ/СПИДу и специалист по ТБ при необходимости нарколога, медицинская сестра и социальный работник или немедицинский работник. Каждый член этой команды играет определенную роль в обеспечении лечения и ухода, причем они выполняют взаимно дополняющие функции. Члены команды должны проводить регулярные совместные планирования выполнения и мониторинга всех мероприятий, относящихся к ведению каждого больного.

Большое значение имеет возможность госпитализации пациентов в тяжелом состоянии и больных с сопутствующими заболеваниями в учреждения противотуберкулезной службы и обеспечить тщательный клинический мониторинг. Однако необходимым условием для любого случая госпитализации является обеспечение непрерывности получаемых данным человеком других видов медицинского обслуживания, которые он должен продолжать получать по месту госпитализации (например, продолжение лечения антиретровирусными препаратами и заместительной терапии опиоидами у ПИН, находящихся в противотуберкулезных стационарах).

Пациентов с нетяжелыми формами и без заразных заболеваний необходимо лечить на уровне амбулатории во избежание его заражения МЛУ-ТБ в результате суперинфекции, если меры инфекционного контроля в стационарах соблюдаются недостаточно строго. Большинство больных ТБ могут успешно получать противотуберкулезную терапию в амбулаторных условиях, как во время интенсивной фазы, так и во время второй фазы продолжения лечения. В настоящее время рассматривается поэтапная интеграция мероприятий по ведению коинфекции в систему оказания первичной медико-санитарной помощи.

С точки зрения предоставления интегрированной медицинской помощи по поводу ТБ и ВИЧ, опытный в вопросах ВИЧ-инфекции врач должен назначить АРТ сразу же, как только будет установлена хорошая переносимость противотуберкулезного лечения – обычно в течение первых 2–8 недель (продолжительность фазы интенсивного лечения

ТБ). Фтизиатры должны осуществлять мониторинг АРТ и ее эффективности в сотрудничестве со специалистом по ВИЧ-инфекции.

Риск приобретения лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* представляется одинаковым у людей с ВИЧ-инфекцией и без нее. Однако риск развития первичного заболевания после заражения устойчивым штаммом возбудителя достаточно высок у ЛЖВ, о чем свидетельствуют вспышки МЛУ-ТБ среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинских работников в Европе и в Соединенных Штатах Америки.

Решение о том, каким образом будет осуществляться лечение ТБ и ВИЧ-инфекции после выписки из больницы и во время фазы продолжения терапии ТБ, должно приниматься с учетом того, какой вариант будет наиболее удобен для пациента, чтобы обеспечить его высокую приверженность лечению. Вспомогательные сотрудники, например, социальные работники, а также представители НПО и сообществ могут оказывать эффективную поддержку больных и контролировать прием противотуберкулезных препаратов (стратегия DOT), что способствует завершению курса лечения и имеет огромное значение в достижении благоприятного клинического результата и в предупреждении развития лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis*.

3. Мониторинг противотуберкулезной и антиретровирусной терапии

Рекомендации
1. У всех больных ТБ необходимо проводить тщательный мониторинг для оценки эффективности специфической терапии, выявления побочных эффектов и их контроля, а также повышения приверженности лечению.
2. При осуществлении мониторинга за больными ТБ, получающими АРТ, необходимо контролировать клинические признаки и симптомы, иммунологические и вирусологические показатели, проявления токсичности и побочные эффекты антиретровирусных препаратов.

3.1 Мониторинг противотуберкулезного лечения

У всех больных ТБ необходимо проводить тщательный мониторинг для оценки эффективности специфической терапии, выявления побочных эффектов и их контроля, а также повышения приверженности лечению

Тактика последующего наблюдения не отличается от таковой у ВИЧ-отрицательных больных ТБ. Эффективность лечения оценивают, контролируя массу тела и динамику клинических признаков, а также проводя микробиологические исследования проб мокроты (табл. 4). Для выявления наиболее частых побочных эффектов противотуберкулезных препаратов рекомендован «симптомный подход». Поддерживать приверженность лечению помогает непрерывная и тщательная регистрация приема лекарств. Всем больным ТБ, их родственникам и знакомым, а также медицинским работникам следует дать инструкции о необходимости немедленно сообщать о сохранении или возобновлении симптомов ТБ (включая потерю массы тела), а также о появлении симптомов подобных эффектов и о перерывах в лечении.

3.2 Мониторинг антиретровирусной терапии

При осуществлении мониторинга за больными ТБ, получающими АРТ, необходимо контролировать:

- клинические признаки и симптомы,
- иммунологические и вирусологические показатели,
- проявления токсичности и побочные эффекты антиретровирусных препаратов.

В результате системного анализа было установлено, что воспалительный синдром восстановления иммунитета развивался у 16% больных⁵. Воспалительный синдром восстановления иммунитета может наблюдаться при любом числе лимфоцитов CD4, однако чаще всего его регистрируют у больных с числом лимфоцитов CD4 <50 клеток/мкл на ранних стадиях АРТ. Обычно этот синдром развивается в течение первых трех месяцев после начала антиретровирусного лечения.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета объединяет два самостоятельных синдрома: 1) парадоксальный воспалительный синдром восстановления иммунитета, включающий ухудшение клинического состояния больного ТБ, несмотря на эффективность лечения ТБ, что нередко наблюдается в контексте с началом АРТ; 2) демаскирующий воспалительный синдром восстановления иммунитета, включающий появление новых клинических проявлений ТБ (или какой-либо другой оппортунистической инфекции) после начала АРТ, нередко с атипичными или агравированными проявлениями. Сывороточные биомаркеры воспаления могут предсказывать появление связанного с ТБ воспалительного синдрома и характеризовать его: у людей с демаскирующим воспалительным синдромом восстановления иммунитета до начала АРТ имеются более высокие уровни гамма-интерферона и С-реактивного белка в плазме крови, что коррелирует с предсуществующими субклиническими формами ТБ; парадоксальный воспалительный синдром восстановления иммунитета ассоциируется с более низкими уровнями моноцитарных биомаркеров и регуляторной активности Т-клеток, а также с более высокими уровнями С-реактивного белка. Диагноз воспалительного синдрома восстановления иммунитета следует ставить только после тщательной оценки и исключения других возможных причин патологии, особенно – неудачи лечения ТБ.

В большинстве случаев этот синдром разрешается без каких-либо вмешательств, а АРТ может безопасно продолжаться без перерыва. Больным с воспалительным синдромом восстановления иммунитета, имеющим умеренные или выраженные симптомы и признаки, для улучшения клинического состояния и сокращения времени пребывания в больнице могут быть даны кортикостероидные гормоны. Можно назначить преднизон в дозе 1,5 мг/кг в сутки в течение, по крайней мере, двух недель, с последующим постепенным снижением дозы в течение, по крайней мере, одного месяца.

⁵ Воспалительный синдром восстановления иммунитета характеризуется следующей клинической картиной: новые или прогрессирующие признаки, симптомы или рентгенологические изменения, связанные по времени с началом антиретровирусной терапии при наличии увеличенного числа лимфоцитов CD4, уменьшенном содержании РНК ВИЧ-1 RNA и исключением МЛУ-ТБ, неудачи антиретровирусной терапии, побочных явлений, низкой приверженности лечению и появления новых оппортунистических инфекций. Наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома являются симптомы со стороны дыхательной системы и инфильтраты в легких.

Таблица 4. Мониторинг больных, получающих противотуберкулезное лечение и антиретровирусную терапию

Оценка	Недели				Месяцы											
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Анамнез заболевания ТБ и ВИЧ-инфекцией	X													X		
Физикальное исследование	X	X	X	X	X			X						X		
Сопутствующие заболевания	X				X			X						X		
Гинекологическое исследование	X							X						X		
Обычные лабораторные тесты: • уровень гемоглобина • полный анализ крови и число тромбоцитов • функциональные пробы печени (АЛТ, возможно АСТ и билирубин) • креатинин • анализ мочи	X	X	X	X	X			X			X			X		
Число лимфоцитов CD4	X		Y		Y			Y			Y			X		
Вирусная нагрузка (если есть возможность)	X		Y		Y			X			X			X		
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	X							X						X		
Тест на беременность	X													X		
Исследование мазков мокроты ^а	X			X	X		X	X		X						
Приверженность лечению (прием как противотуберкулезных, так и антиретровирусных препаратов)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

X: необходимо; Y: желательно.

^а Необходимо в конце третьего и восьмого месяцев, если больной получает лечение по восьмимесячной схеме лечения ТБ. У больных с МЛУ-ТБ исследование мокроты необходимо делать ежемесячно.

4. Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в медицинских учреждениях

Следующую информацию необходимо собирать регулярно для улучшения клинического ведения больных ТБ и ВИЧ-инфекцией и для контроля эффективности совместных усилий по борьбе с ТБ и ВИЧ-инфекцией:

- взрослые и дети, получающие лечение и уход в СПИД-сервисной службе, у которых проведена оценка и регистрация их туберкулезного статуса во время последнего посещения медицинского учреждения – от общего числа всех

взрослых и детей, получающих лечение и уход в СПИД-сервисной службе (согласно общему журналу регистрации и журналу регистрации больных, получающих АРТ) и обратившихся за помощью в течение отчетного периода (число и процент) (ТБ/ВИЧ-1);

- взрослые и дети, получающие лечение и уход в СПИД-сервисной службе, у которых было начато лечение ТБ – от общего числа всех взрослых и детей, получающих лечение и уход в СПИД-сервисной службе в течение отчетного периода (число и процент) (ТБ/ВИЧ-2);
- процент больных ТБ с известным ВИЧ-статусом [С.1.1];
- процент больных ТБ с известным ВИЧ-статусом, являющихся ВИЧ-положительными [С.1.1];
- оценочное число ВИЧ-положительных больных ТБ, получающих лечение по поводу ТБ и ВИЧ-инфекции (процент) (В.1.2.2.);
- впервые взятые под наблюдение СПИД-сервисной службой взрослые и дети (согласно общему журналу регистрации и журналу регистрации больных, получающих АРТ), начавшие лечение по поводу ЛТБИ (профилактическая терапия изониазидом) – от общего числа взрослых и детей, впервые взятых под наблюдение СПИД-сервисной службой за отчетный период (число и процент) (ТБ/ВИЧ-4);
- зарегистрированные за отчетный период больные ТБ, у которых результаты теста на ВИЧ внесены в журнал регистрации больных ТБ – от общего числа больных ТБ, зарегистрированных в журнале за отчетный период (число и процент) (ТБ/ВИЧ -3);
- ВИЧ-положительные больные ТБ, зарегистрированные за отчетный период, которые начали или продолжили профилактическое лечение котримоксазолом во время лечения их заболевания ТБ - от общего числа ВИЧ-положительных больных ТБ, зарегистрированных за отчетный период (число и процент);
- ВИЧ-положительные больные ТБ, которые начали или продолжили ранее начатую АРТ, во время или по окончании лечения ТБ - от общего числа ВИЧ-положительных больных ТБ, зарегистрированных за отчетный период (число и процент);
- процент учреждений, осуществляющих медицинское обслуживание потребителей инъекционных наркотиков, которые участвовали в выявлении случаев ТБ или в осуществлении профилактического противотуберкулезного лечения;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, у которых проведено обследование на ТБ;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, завершивших профилактическое противотуберкулезное лечение;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, у которых выявлен ТБ и начато лечение за последние 12 месяцев;
- процент потребителей инъекционных наркотиков, завершивших лечение ТБ; и
- снижение связанной с ТБ заболеваемости и смертности среди потребителей инъекционных наркотиков.

Приложение 1.

Схемы лечения комбинированными противотуберкулезными препаратами (количество таблеток)

	Вес в кг			
	30-37	38-54	55-70	71 и >
Интенсивная фаза (ежедневный прием)				
HRZE (75мг+150мг+400мг+275 мг)	2	3	4	5
или HRZ (75мг+150мг + 400 мг)	2	3	4	5
для категории II добавить S 1г на 2 месяца	0,5	0,75	1	1
Поддерживающая фаза (ежедневный прием)				
HR (75мг + 150мг)	2	3	4	5
Для категории II добавить E (400мг)	1,5	2	3	3
Поддерживающая фаза (интермиттирующий прием – 3 раза в неделю)				
HR (150мг + 150мг)	2	3	4	5
Для категории II добавить E 400 мг	2	4	6	6

8.4 Категории лечения, схемы назначения препаратов

Стандартные схемы химиотерапии

Категория	Интенсивная фаза	Поддерживающая фаза
I	2(3) HRZE	4 (7) H3 R3 или 4 (7) HR
II	3 (4)HRZES Стрептомицин используется в течение 2 месяцев	5 H3R3E3 или 5 HRE
III	2 HRZE	4 H3 R3 или 4 HR

Приложение 2.

Наиболее часто применяемые антиретровирусные препараты

Группа	Препарат (сокращение)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	абакавир (ABC) диданозин (ddl) эмтрицитабин (FTC) ламивудин (ЗТС) тенефовир (TDF) зидовудин (ZDV) ABC + ЗТС (KIX) TDF + FTC (TVD) ZDV + ЗТС (CBV) ZDV + ЗТС + ABV (TZV)
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)	эфавиренз (EFV) невирапин (NVP) etravirine (ETV)
НИОТ + ННИОТ	TDF + FTC + EFV (Atripla)
Ингибиторы протеазы (ИП)	атазанавир (ATV) дарунавир (DRV) фосампренавир (FPV) ритонавир (RTV) лопинавир, усиленный низкой дозой ритонавира в фиксированной комбинации (LPV/r) саквинавир (SQV) типранавир (TPV)
Ингибиторы интегразы (ИИ)	ралтегравир (RAL)
Ингибиторы проникновения	маравирок (MRV) энфувиртид (ENF)

Приложение 3.

Решение проблемы лекарственных взаимодействий между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами

Лечение ВИЧ-инфекции	Лечение ТБ	Взаимодействия	Рекомендации
Ингибиторы протеазы, не усиленные (без ритонавира)			
Атаназавир	Рифампицин	Рифампицин снижает C_{max} , AUC и C_{min} на 180%	Одновременное применение не рекомендуется
Атаназавир	Рифабутин	Снижение концентрации рифабутина, без влияния на активность ИП	Прием рифабутина в дозе 150 мг ежедневно или 300 мг три раза в неделю
Ингибиторы протеазы, усиленные (с ритонавиром)			
Лопинавир, фосампренавир, атазанавир, дарунавир и типранавир	Рифампицин	Рифампицин снижает C_{max} , AUC и C_{min} >75%	Не применять рифампицин вместе с ИП Применение LPV/r 400 + 100 мг 2 раза в день плюс RTV 300 мг 2 раза в сутки приводит к интоксикации, но может не решить проблему взаимодействия
	Рифабутин	Значительное увеличение активности рифабутина и его метаболитов, что может привести к интоксикации	Рифабутин 150 мг один раз в сутки или 300 мг три раза в неделю. Дозы ИП остаются без изменений
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы			
Эфавиренз	Рифампицин	Активность эфавиренза снижается на ~26%	Применять оба лекарства в обычных дозах; некоторые рекомендуют увеличить дозу эфавиренза до 800 мг, если масса тела >60 кг
	Рифабутин	Активность рифабутина снижается на ~38%	Рифабутин 450–600 мг один раз в сутки или 600 мг три раза в неделю
Невирапин	Рифампицин	AUC невирапина снижается на 20–58%	Одновременно применять не рекомендуется
	Рифабутин	Минимальные взаимодействия	Может применяться без опасений в обычных дозах
Этравирин	Рифампицин	Значительное взаимодействие рифампицина с этравиринном	Одновременно применять не рекомендуется
	Рифабутин	Активность этравирина снижается на ~37%	Рифабутин 300 мг один раз в сутки, если ETR не используется вместе с ИП, усиленным RTV Если ETR используется вместе с

			ИП, усиленным RTV, рифабутин нельзя использовать
Ингибиторы интегразы			
Ралтегравир	Рифампицин	Рифампицин снижает уровни C_{max} , AUC и C_{min} на 60–70%;	Увеличить дозу ралтегравира до 800 мг два раза в сутки; подумать о приеме рифабутина с ралтегравиром
	Рифабутин	Увеличение RAL AUC на 20%, увеличение C_{max} на 40%, снижение C_{min} на 20%	Корректировка дозы не нужна
Ингибиторы корцепторов			
Маравирок	Рифампицин	Рифампицин снижает активность маравирока на 160%	Не применять совместно или увеличить дозу маравирока до 600 мг два раза в сутки
	Рифабутин	Вероятно незначительное влияние рифабутина на активность маравирока	Применять маравирок (300 мг два раза в сутки) и рифабутин (300 мг в сутки)
Ингибиторы слияния			
Энфувритид	Рифампицин и рифабутин	Взаимодействия нет	Корректировка дозы не нужна
Аналоги нуклеозидов			
Зидовудин	Рифампицин	Рифампицин снижает AUC зидовудина на 47%, но влияние на внутриклеточную концентрацию неизвестно	Клиническое значение неизвестно

AUC: площадь под кривой; C_{max} : максимальная концентрация препарата в плазме; C_{min} : минимальная концентрация препарата; DRV/r: дарунавир, усиленный ритонавиром; SQV/r: саквинавир, усиленный ритонавиром.